ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1962 N° 41

CONTRIBUTION A L'ETUDE
D'UNE SULFAMIDE-RETARD :
SULFADIMETHOXINE
(Le Madribon)

THÈSE
pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Université)

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1962

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

MOHAMED KHAMMOUMA

Né le 13 Décembre 1940, à Mateur (Tunisie)

Président : M. ANDRIEU, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

M. PUGET, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE

1962

Contribution à l'Etude

d'une Sulfamide-Retard :

SULFADIMETHOXINE

(Le Madribon)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0042

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1962 N° 41

CONTRIBUTION A L'ETUDE
D'UNE SULFAMIDE-RETARD :
SULFADIMETHOXINE
(Le Madribon)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE
pour le doctorat vétérinaire
(Diplôme d'Université)

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1962
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

MOHAMED KHAMMOUMA
Né le 13 Décembre 1940, à Mateur (Tunisie)

Président : M. ANDRIEU, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs { M. DARRASPEN, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.
M. PUGET, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE

1962

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

	MM.
Directeur	PONS.
Professeur honoraire	LASSERRE.

PERSONNEL ENSEIGNANT
PROFESSEURS

Première Chaire - Chimie, Physique, Pharmacie	GODFRAIN.
Physique et Chimie Biolobique	
Pharmacie et Toxicologie	
Deuxième Chaire : Anatomie des Animaux domestiques	PAVAUX
Anatomie descriptive - Extérieur	
Anatomie appliquée	
Troisième Chaire : Physiologie, Thérapeutique	LE BARS.
Physiologie	
Thérapeutique et Pharmacodynamie	
Quatrième Chaire : Histologie, Anatomie Pathologique	LOMBARD.
Histologie et Embryologie	
Anatomie Pathologique	
Cinquième Chaire : Inspection et Contrôle des Denrées Alimentaires	LABIE.
Inspection des Viandes	
Inspection du Lait	
Sixième Chaire : Parasitologie	BRIZARD.
Zoologie appliquée	
Parasitologie externe	
Parasitologie interne	
Clinique	
Septième Chaire : Pathologie médicale des équidés et des carnivores	DARRASPEN.
Pathologie médicale des équidés et carnivores	
Législation vétérinaire	
Clinique	
Huitième Chaire : Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour	TOURNUT.
Clinique externe	
Neuvième Chaire : Pathologie chirurgicale	PUGET.
Technique chirurgicale	
Pathologie chirurgicale	
Clinique	
Dixième Chaire : Pathologie de la Reproduction	BERTHELON.
Pathologie de la Reproduction	
Obstétrique	
Clinique	
Onzième Chaire : Pathologie des Maladies Contagieuses	SAURAT.
Microbiologie - Immunologie	
Maladies contagieuses - Police sanitaire	
Douzième Chaire : Zootechnie	PONS.
Ethnologie	
Hygiène	
Zootechnie	
Economie Rurale	
Treizième Chaire : Alimentation	FALIU.
Botanique appliquée	
Agronomie	
Alimentation	

CHEFS DE TRAVAUX

Maladies Contagieuses	LAUTIE, Agrégé.
Pathologie Médicale - Législation Vétérinaire	LESCURE, Agrégé.
Anatomie Pathologique	GOULARD.
Pathologie chirurgicale	CAZIEUX.
Pathologie de la Reproduction	ROYAL.
Chimie	MILHAUD.

COURS COMPLEMENTAIRES
CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Radiologie	AUVERGNAT.
Droit vétérinaire	LINON.
Botanique	MORQUER.
Pisciculture	SECONDAT.
Agronomie	BRISEBOIS.
Economie Rurale	MONTANE DE LA ROQUE.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

A MES PARENTS

Pour les sacrifices qu'ils se sont imposés.

A MES FRERES ET SŒURS

En gage d'union.

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRIEU

de la Faculté de Médecine de Toulouse

qui nous a fait le grand honneur d'accepter de présider notre Jury de Thèse.

A NOTRE JURY DE THÈSE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Officier de la Légion d'Honneur

qu'il veuille bien trouver ici l'exrpession de notre très respectueuse admiration et le gage de notre vive gratitude pour sa paternelle bienveillance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PUGET

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Avec notre respectueuse gratitude pour le précieux enseignement qu'il nous a donné et pour l'honneur qu'il nous fait en participant à notre Jury de Thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GODFRAIN

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

qui nous a inspiré ce travail, qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A TOUS NOS MAITRES DE L'ECOLE TOULOUSAINE

Nous remercions vivement la Société « ROCHE »
qui a mis gracieusement à notre disposition
documentation et médicaments

INTRODUCTION

L'arsenal antibactérien dont dispose aujourd'hui la thérapeutique est impressionnant.

L'introduction récente des sulfamides à action prolongée fournit au clinicien une arme thérapeutique particulièrement agréable à manier.

Cette sulfamidothérapie assure une thérapeutique peu onéreuse, active par voie buccale et de toxicité désormais très faible. En effet, l'élimination retardée permet d'une part d'obtenir des taux utiles avec des doses relativement faibles, d'autre part de n'administrer qu'une seule dose par nyctémère.

Ce renouveau et cette modernisation de la thérapeutique sulfamidée trouvent leur consécration dans notre nouveau sulfamide « la Sulfadiméthoxine » qui a fait récemment son entrée dans le domaine de la thérapeutique moderne, et commercialisé sous le nom de **Madribon.**

Le Madribon a, depuis, fait ses preuves et a donné des résultats extrêmement intéressants et satisfaisants en médecine humaine. C'est pour ces raisons que nous avons tenu, dans cette thèse de doctorat, à faire

connaître les résultats qu'il a donnés en clinique vétérinaire.

Nous allons donc essayer, essentiellement sur la base des observations que nous avons faites nous-mêmes et en nous référant à une documentation colligée dans la littérature mondiale, de définir les caractéristiques essentielles et ce qu'il est possible d'attendre de ce nouveau sulfamide dans la pratique médicale journalière.

⁂

Notre plan d'étude comprendra 3 grands Chapitres :

CHAPITRE I. — Métabolisme du Madribon.

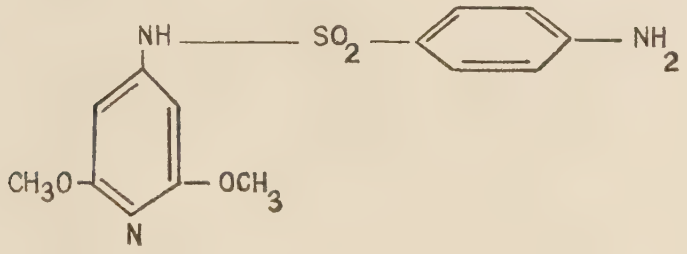
CHAPITRE II. — L'activité antibactérienne du Madribon.

CHAPITRE III. — Posologie, voie d'administration, toxicité.

LA SULFADIMETHOXINE

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES :

Le travail que nous présentons ici concerne la Sulfadiméthoxine dont la structure chimique en fait la 2-4 diméthoxi-6-sulfanilamido 1-3 diazine et dont la formule développée est la suivante :



Synonymie :

Sulfadiméthoxine
Le RO 4 - 0517
Sulfamide long-acting
Madribon.

HISTORIQUE :

La synthèse de cette substance a été réalisée par BRETSCHNEIDER et KLOETZER.

La puissante activité bactérienne *in vivo* et *in vitro* fut signalée en premier lieu à l'étranger et a fait l'objet d'un numéro spécial de « Antibiotic and Clinical Therap ». En France, une publication s'y rapporte, celle de LENG-LÉVY et de ses collaborateurs DAVID-CHAUSSE J., GIRAUD P. et BATIN J.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES :

Poudre cristalline blanche, sans odeur, presque dépourvue de saveur.

Son point de fusion est 200° - 202° C.

Comme celle des autres sulfamides, la solubilité de la sulfadiméthoxine dépend du pH du milieu :

dans l'eau, elle est de 4,6 à 7,2 mg pour 100 ml;

dans la zone de pH de 3,1 à 5,7 elle passe à 13 et 58 mg pour les pH allant de 6,2 à 7,0.

CHAPITRE PREMIER

METABOLISME DU MADRIBON

Il est bien certain que depuis l'avènement des antibiotiques, les médecins sont devenus exigeants envers les agents antimicrobiens, en particulier en ce qui concerne la rapidité d'action et dans le même temps une élimination lente et retardée et l'espacement des prises.

Avant d'entamer l'étude pharmacologique, jetons un coup d'œil sur la technique de dosage.

I. — TECHNIQUE DE DOSAGE DE LA SULFADIMÉTHOXINE.

La technique utilise le procédé de Bratton et Marshall (J. DRUEY et G. OESTERHELD : « Helvetica Chimica Acta », 25, 753-760, 1942), modifiée par RIEDER.

a) *Principe de la méthode.*

Il s'agit de diazoter le sulfamide par action d'un nitrite en présence d'acide chlorhydrique, puis de transformer le composé diazoté en colorant par copulation avec un réactif (dichlorhydrate alpha-naphtyl-éthylène

diamine). Dans l'organisme, une partie du groupe aminé libre du sulfamide a été acétylée, cette liaison doit être hydrolysée par ébullition en présence d'un acide.

b) *Matériel.*

Les mesures ont été effectuées sur du plasma sanguin (prise de 5 cc de sang oxalale) et sur de l'urine (échantillon de la quantité totale de 24 heures).

Pour chaque cas, un échantillon de plasma et d'urine prélevé avant l'ingestion du Madribon donnait, après dosage, des valeurs témoins (Plasma O, Urine O). Ces dosages préalables permettaient de mesurer la coloration même du plasma ou de l'urine en présence de tous les réactifs entrant dans le dosage. La valeur d'extinction est déduite de toutes les valeurs obtenues au cours du traitement. Ce dosage permet, en outre, de contrôler si l'urine ou le plasma ne contient pas déjà de substance donnant en présence du réactif une réaction de Bratton et Marshall positive, cette méthode n'étant pas spécifique du sulfamide.

c) *Mesure photométrique :*

Au moyen d'un photomète (Beckman C, Filtre 546), on détermine la valeur d'extinction de l'échantillon.

La détermination de la concentration en Madribon d'un échantillon de plasma ou d'urine, sur la base de l'extinction de la solution à mesurer est effectuée par la méthode graphique, au moyen d'une courbe d'étalonnage.

d) *Erreurs de la méthode :*

Certains médicaments interfèrent avec le dosage des sulfamides, soit en donnant une réaction de Bratton et Marshall positive, soit en gênant le déroulement de celle-ci.

Quelques-uns sont connus : la diméthilamino-antipyrine, le P.A.S., la novocaïne, les analgésiques renfermant de la phénacétine. D'une manière générale, tous les médicaments contenant des amines aromatiques avec un groupe NH2 directement lié au noyau, perturbent le dosage des sulfamides administrés en même temps.

Une autre erreur a été reconnue : si l'échantillon d'urine contient des concentrations suffisantes d'acide urique et sulfamide et que le pH est inférieur à 5,5, de petits cristaux bruns peuvent se former. Ces cristaux sont probablement des urates de sulfamidé et la valeur obtenue après dosage sera par conséquent inférieure à la concentration réelle du sulfamidé. Il est nécessaire de dissoudre auparavant ces cristaux.

Enfin, certaines urines donnaient après hydrolyse des valeurs inférieures de sulfamidé total à celles trouvées pour le sulfamide libre. Ce fait est soit isolé pour une urine d'un malade donné, soit général, se reproduisant lors de chaque dosage chez le même malade. Ce phénomène n'a pas encore trouvé d'explication.

II. — Etude pharmacologique.

Une fois administré, le médicament va subir une série de réactions métaboliques, pour aller diffuser au niveau de certains tissus et organes avec une concentration variable avec la dose.

1) *L'absorption digestive.*

Un taux thérapeutique efficace est obtenu dans le sang en 3 heures au plus après absorption orale d'une seule dose de Madribon. Cette absorption est donc nettement rapide.

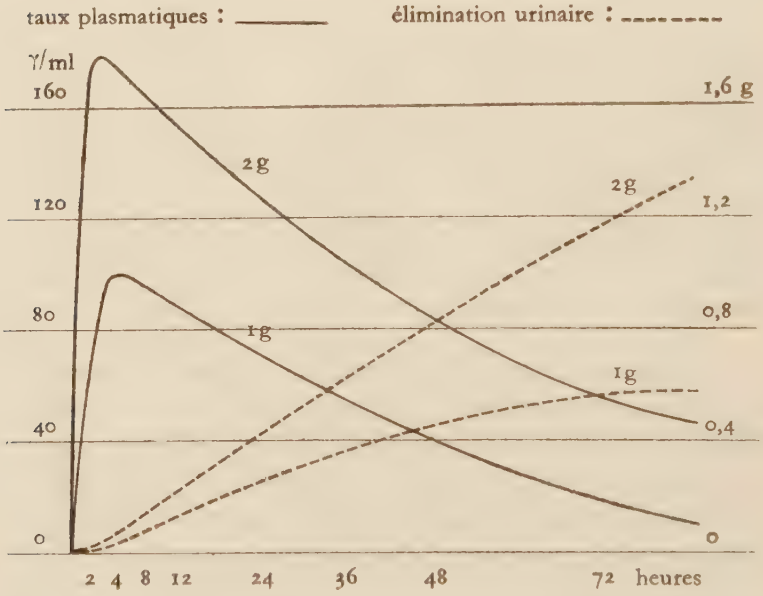


Figure I

2) *Taux sanguins et élimination urinaire :*

Le taux plasmatique maximum est atteint en 4 à 8 heures suivant la dose administrée.

a. Considérons donc le cas de l'administration d'une dose unique de 2 g et de 1 g de Madribon.

Une dose unique entraîne déjà un taux thérapeutique efficace pendant plus de 24 heures (fig. 1).

La demi-vie, ou temps au bout duquel la moitié du produit circulant a quitté la masse sanguine, est pour le Madribon de 34 à 38 heures. A titre de comparaison, un sulfamide au métabolisme normal (ou short-acting) présente une demi-vie dans le sang de 6 à 12 heures.

Pour fixer les idées, voilà les résultats des travaux de RENTCHNICH R. et LAGIER J.

Nombre d'heures après administration	Dose unique 2 g		Dose unique 1 g	
	Libre	Total	Libre	Total
	Taux plasmat. (mg %)			
4	13,1	14,3	5,9	6,3
10	13,8	14,4	8,1	8,7
24	9,3	11,2	6,3	7,0
48	5,1	8,4	3,7	4,7
72	3,8	5,7	2,3	2,9
96	1,8	3,4	1,1	1,6
120	0,9	2,0	0,5	1,0
	Taux urin. (mg/24 h)			
24	125	144	141	147
48	228	277	134	143
72	195	229	117	91
96	156	480	105	56
120	66	96	62	51

Il est intéressant d'observer qu'avec la dose unique 2 g, la concentration bactériostatique est obtenue moins de 4 heures après l'administration et persiste pendant plus de 2 jours.

b. Doses répétées.

Ces doses répétées entraînent des taux plasmatiques encore plus élevés. Il suffit d'une seule administration par 24 heures pour observer le maintien d'une concentration efficace.

Premier cas : Administration répétée de 1 g ou de 0,5 g.

Il s'agit de l'administration répétée de 1 g ou de 0,5 g de Madribon par jour sans dose de charge le premier jour.

Comme on peut s'en rendre compte à la lecture du tableau (ci-après), la dose quotidienne de 0,5 g ne permet pas d'obtenir des taux thérapeutiques, tandis que la dose quotidienne de 1 g permet de les obtenir, mais au bout de 3 ou 4 jours seulement, par suite de l'effet cumulatif. Cette observation montre qu'il est nécessaire d'administrer une dose de charge le premier jour.

Nombre d'heures après administration	Dose unique de 1 g		Dose unique de 0,5 g	
	Libre	Total	Libre	Total
	Taux plasmat. (mg %)			
4	2,6	2,7	3,6	3,3
10	3,7	3,7	4,4	4,5
24	2,5	2,7	3,1	3,3
48	5,5	6,6	4,3	4,8
72	7,3	8,0	5,2	5,7
96	8,0	9,4	5,6	6,2
120	9,0	9,4	6,2	6,3
	Taux urin. (mg/24 h)			
24	147	147	153	155
48	206	175	188	140
72	440	328	246	142
96	393	268	291	269
120	380	448	211	195

Deuxième cas : Administration d'une dose initiale de 1 *g suivie de doses de* 0,5 *g.*

Sur le graphique suivant, nous notons un taux remarquablement stable et élevé.

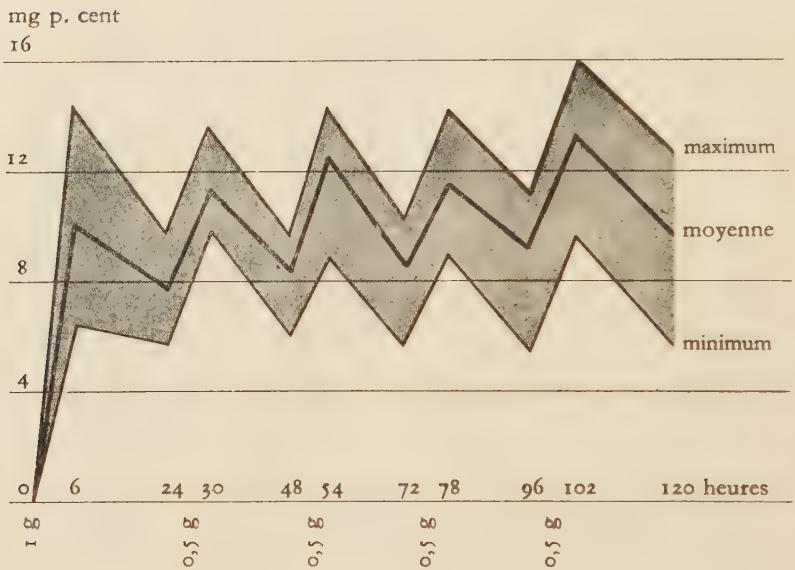

mg p. cent
16
12
8
4
0
6
24
30
48
54
72
78
96
102
120 heures
maximum
moyenne
minimum
1 gr
0,5 gr
0,5 gr
0,5 gr
0,5 gr

Figure II

Fixons encore les idées par le tableau suivant de R. et LAGIER.

Jours	Nombre d'heures après administration	Taux plasmatiques		Taux urinaires	
		Libre	Total	Libre	Total
Premier	12	5,9	6,3		
	15	8,9	9,3		
	18	8,1	8,7		
Deuxième	8	6,3	7,0	272	321
	15	9,6	10,0		
Troisième	8	6,7	7,5	297	358
	15	9,4	9,9		
Quatrième	8	6,6	8,2	331	394
	15	9,8	10,0		
Cinquième	8	6,9	7,8	293	349
	15	9,4	10,5		
Sixième	8	6,2	7,1	196	238

Comme on pourra s'en rendre compte, les taux obtenus sont parfois au-dessous du taux thérapeutique efficace qu'on fixe généralement entre 7 et 10 mg %, parfois au-dessus. En fait, la dispersion est trop grande avec les résultats obtenus même si, dans plusieurs cas, les taux de sulfamidémie sont nettement suffisants.

Troisième cas : Administration d'une dose initiale de 2 g de Madribon suivie d'une dose de 0,5 *g.*

Pour s'en rendre compte, il faut jeter un coup d'œil sur le tableau suivant :

Jours	Heures	Taux plasmmatiques (mg % Libre	Total	Taux urinaires (mg/24 h) Libre	Total
Premier	12	10,9	11,4		
	8	12,4	13,2	331	385
Deuxième	8	10,6	11,5	366	438
Troisième	8	10,3	11,3	370	440
Quatrième	8	9,8	10,9	335	392
Cinquième	8	9,3	10,3	300	346
Sixième	8	8,3	9,3	316	373

Le tableau précédent montre alors qu'en bénéficiant de la sulfamidémie élevée du (ou des) premier jour, on peut l'entretenir ensuite par une dose quotidienne de 0,5 g en conservant pendant plusieurs jours des taux thérapeutiques efficaces.

Faut-il administrer la dose de charge le premier jour en une prise ou en 4 prises de 0,5 g ?

Nous avons vu, d'après tableaux et courbes précédents, qu'on parvient à obtenir un taux thérapeutique 4 heures après l'administration de 2 g de Madribon (absorption de 4 comprimés de 0,5 g à la fois). Que se passe-t-il lorsqu'on administre les 4 comprimés de 0,5 g au cours de la première journée ?

On obtient également un taux thérapeutique, mais retardé de 3-6heures par rapport au schéma de posologie précédent.

Il semble donc qu'il y a intérêt à administrer la dose de charge en une fois le premier jour.

III. — Diffusion.

a) *Dans les tissus.*

Les modalités de l'action bactériostatique de la sulfadiméthoxine dépendent des possibilités de pénétration et de fixation de cette substance au niveau des divers tissus.

Les résultats obtenus dans ce domaine sont encore un peu disparates et nous ne ferons que rapporter les résultats recueillis dans la littérature.

Commençons par les résultats obtenus par M. J. Savel qui a d'abord cherché à fixer le rapport érythroplasmatique. Celui-ci a été déterminé par des dosages comparés du produit dans le plasma et dans les hématies de sujets ayant absorbé une dose unique de 2 g.

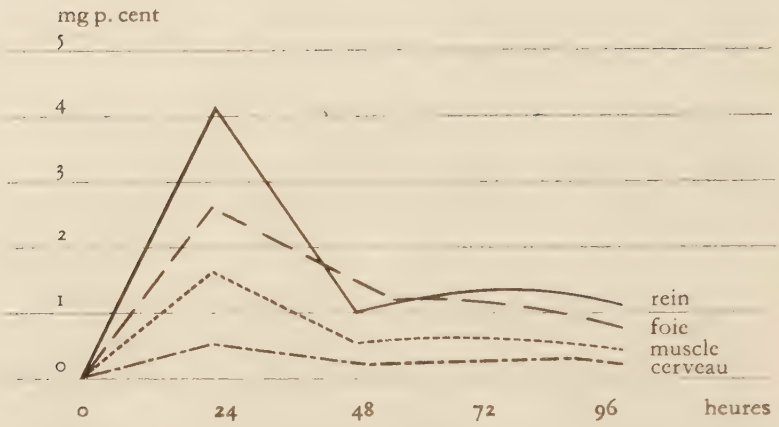
Chez chacun d'eux, il a trouvé un rapport érythroplasmatique pratiquement nul : la sulfadiméthoxine ne pénètre pas dans les hématies. Ceci est très capital. Il faut se le rappeler pour comprendre notre échec dans le traitement de quelques sujets atteints de piroplasmose.

Il nous faut encore rapporter les résultats obtenus par Randall et collaborateurs qui ont classé la fixation viscérale de la sulfadiméthoxine chez le rat — après administration unique et administrations répétées de doses de 25 mg — dans l'ordre suivant :

Rein - foie - muscle - cerveau

cf. fig. 3

Figure III.



b) *Dans le liquide céphalo-rachidien :*

Le passage de la sulfadiméthoxine à travers la barrière méningée saine étudié par SAVEL s'est montré de l'ordre de 10 % de la sulfamidémie.

QUATTRIN, BOGER, ROSS et Collaborateurs ont également montré que le passage existe, mais dans les mêmes proportions modestes de l'ordre de 5 à 10 % des taux sanguins correspondants.

c) *Dans la bile :*

En ce qui concerne l'excrétion biliaire, PREZIOSI, LOSCALZO, MARMO et MIELE, ont étudié à cet égard le comportement de la sulfaméthoxypyridazine, du sulfaphénazol et de la sulfadiméthoxine en dosant chacune

de ces substances, à la fois par une technique chimique et une technique bactériologique. En comparant les concentrations ainsi obtenues, en produits libres et combinés, les auteurs concluent qu'à leur avis c'est la sulfadiméthoxine qui représente la substance la plus propre au traitement des affections biliaires et que les importantes concentrations de ces sulfamides observées dans la bile permettent de concevoir une circulation entéro-hépatique de ces substances expliquant en partie leur longue persistance dans l'organisme.

d) *Dans les liquides pathologiques :*

De son côté, SAVEL a étudié le passage de la sulfadiméthoxine dans les liquides pathologiques par comparaison avec le taux sanguin.

Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

Nature du liquide	Dose administrée	Concentration du sulfammide total mg/litre)	
		dans le liquide	dans le sang
Liquide pleural (1)	1 g par jour	570	640
Liquide d'ascide	1 g puis 0,5/j.	185	670
Liq. d'hydrocèle (2)	1 g par jour	0	504
Liq. de drainage par aspiration (3)	1 g par jour	96	640
Liq. de pindrin (4)	1 g par jour	874	620

(1) Dermmoépidermite de la jambe et asystolie.
(2) Hydrocèle vaginale simple.
(3) Néo du sein.
(4) Arthrite purulente du genou.

On en conclut que la diffusion du sulfamide dans des différents liquides se fait de façon très inégale. Pour l'interprétation de ces inégalités, il aurait été intéressant de déterminer simultanément la teneur en protéines des différents échantillons puisque, selon QUATTRIN, 66 % du sulfamide présent dans le sang sont fixés sur la fraction albuminique.

IV. — ELIMINATION

La permanence de l'imprégnation sanguine par la sulfadiméthoxine trouve son application dans les caractéristiques de son excrétion urinaire. Sur les courbes représentant l'évolution de la sulfamidurie, on peut constater que l'élimination rénale de ce produit suit un tracé sensiblement parallèle à celui de la sulfamidémie. Dans le cas d'une prise unique de 1 g ou 2 g, l'élimination la plus considérable s'observe entre la 24e et la 72e heure et se poursuit, à des taux encore importants, 72 et 96 heures après. Dans les deux cas, le temps de demi-vie, c'est-à-dire, rappelons-le, le temps nécessaire à l'élimination de 50 % de la dose ingérée, est de l'ordre de 48 à 72 heures. Toutes ces observations de M. SAVEL concordent avec celles des auteurs dont nous avons déjà rapporté les travaux; elles rapprochent une fois de plus la sulfadiméthoxine de la sulfaméthoxipyridazine et du sulfaphénazole à propos desquels des observations comparables ont été faites.

Il est intéressant de comparer avec BOGER et KOECHLIN et Collaborateurs, ce comportement avec celui du sulfisoxazole dont on retrouve dans les urines, au

bout de huit heures seulement, 50 % de la dose administrée.

D'ailleurs, de son côté, QUATTRAIN a pu étudier la clearance rénale de la sulfadiméthoxine; il obtient des valeurs moyennes de 3,5 pour la forme libre, de 7,5 pour la forme acétylée, chiffres qui laissent prévoir une réabsorption tubulaire très importante, respectivement de 97,5 % et 93 %.

L'élimination du Madribon se fait donc essentiellement par les urines et accessoirement par la bile et les autres émonctoires.

Enfin, pour conclure ce chapitre, disons avec SAVEL que tout se passe comme si, au cours du traitement, une concentration du produit se manifestait au niveau de certains organes, suivie d'une libération dans le sang circulant. Quoi qu'il en soit de la cause exacte de ce phénomène, il faut éliminer l'intervention d'un mécanisme par accumulation.

C'est ce qui ressort de la lecture du tableau suivant, qui permet de se rendre compte que le produit est éliminé dans des proportions relativement importantes et dans des délais relativement courts, après la fin du traitement.

Mode d'administration	Dose totale absorbée	Temps d'élimination	Quantité éliminée	Pourcentage d'élimination en %
2 g. par jour 2 g. le 1er jour	14 g	9 jours	8,25 g	59
1 g. pendant 7 jours 1 g. le 1er jour	9 g	10 jours	7,26 g	80
0,5 g. pendant 7 jours	4,50 g	11 jours	3,95 g	87

V. — Formes de transport et d'élimination de la sulfadiméthoxine.

On sait le rôle important que jouent, sur le pouvoir bactériostatique et sur la tolérance rénale des sulfamides, les phénomènes de conjugaison que subissent ces substances au niveau de certains organes, en particulier du foie et du rein.

Pour la sulfadiméthoxine, il semblait que son insolubilité relative risquât d'entraîner la formation d'un dérivé acétylé susceptible de précipiter à l'intérieur de l'appareil urinaire. Or, les expériences pharmacologiques et cliniques ont très tôt prouvé qu'il n'en était rien, nous dit Savel, ce qui montre tout l'intérêt de l'étude des formes sous lesquelles circule et s'élimine la molécule de la sulfadiméthoxine.

A cet effet, Koechlin et ses Collaborateurs, dans une étude détaillée du métabolisme de la sulfadiméthoxine, ont pu préciser le sens des qualificatifs « libre », « total », « combiné » appliqués à ce produit et à ses métabilités.

En effet, à l'aide d'extractions sélectives et de la chromatographie, ces auteurs ont établi que la fraction « libre », c'est-à-dire donnant directement la réaction de Bratton-Marshall, ne contient pas seulement le sulfamide intact, mais également des produits de conjugaison dont le groupement — NH_2 en para reste libre et qui sont constitués par des glycurono conjugués également bactériostatiques. En revanche, les dérivés provenant du blocage de ce radical para-amino sont dus à

l'acétylation et ne donnent la réaction de Bratton-Marshall qu'après hydrolyse.

C'est cette deuxième fraction qui reste peu importante dans le métabolisme de la sulfadiméthoxine. Quant à la fraction réagissant directement, sa composition varie suivant qu'on l'étudie dans le sang ou dans les urines; alors que la forme circulante est presque uniquement constituée par le sulfamide intact, c'est surtout le glycurono conjugué qui est excrété. Cette répartition inverse est sans doute en rapport avec la clearance du dérivé glycuronique beaucoup plus élevée que celle du sulfamide intact, et doit jouer son rôle dans l'action prolongée du produit.

Il est enfin important de considérer, après KOECHLIN et Collaborateurs, que la glycurono conjugaison du Madribon fournit un dérivé plus soluble que le sulfamide intact, ce qui explique l'excellente tolérance rénale de ce produit. Nous reviendrons plus tard sur cette question. Cette particularité métabolique ne se retrouve pas chez la sulfaméthoxipyridazine qui fournit surtout un dérivé acétylé en para moins soluble que le produit primitif.

Donc, pour nous résumer, disons que, d'une part, le Madribon circule sous forme *active*. En effet, plus de 80 % du Madribon présent dans le sang et les tissus se trouve sous forme libre et active. Moins de 10 % circule sous forme acétylée inactive.

D'autre part, le Madribon présent dans les urines se trouve sous forme soluble (dérivés glycurones). Moins de 10 % est retrouvé à l'état acétylé.

CONCLUSION DU PREMIER CHAPITRE « *METABOLISME* »

Sur la base de cette étude préliminaire, on peut résumer les caractéristiques métaboliques du Madribon comme suit :

a) Il est très rapidement absorbé à la suite de l'administration orale;

b) Il permet d'obtenir des taux thérapeutiques efficaces avec une dose d'attaque de 2 g le premier jour et une dose d'entretien quotidienne reduite de 0,5 g;

c) Son degré d'acétylation est faible (env. 10 %);

d) L'excrétion urinaire est lente, en majeure partie sous forme libre; environ 50 à 60 % des quantités ingérées sont éliminées;

e) La diffusion dans les humeurs est bonne sauf dans le liquide céphalorachidien et à l'intérieur des hématies. Le Madribon apparaît aussi comme l'une des trois nouvelles formes de sulfamidé à longue durée d'action qui ont inauguré l'ère de la sulfamidothérapie moderne optimum : posologie nettement abaissée, durée d'action prolongée, haute solubilité, une fixation viscérale relativement ubiquiste. Son métabolisme fait surtout intervenir une glycuronoconjugaison fournissant un dérivé plus soluble que le sulfamide intact.

CHAPITRE DEUXIÈME

L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Après cette longue étude du métabolisme du Madribon, étude du reste intéressante et indispensable pour la connaissance du nouveau sulfamide, nous allons essayer, dans ce deuxième grand chapitre, d'étudier l'activité antibacterienne, l'efficacité du Madribon.

Du point de vue de l'efficacité, nous avons déja attiré l'attention sur la très large diffusion du Madribon dans la plupart des parenchymes, ainsi que sur son élimination biliaire très notable avec un véritable circuit entéro-hépatique; ceci représente un important facteur d'épargne et permet une utilisation maxima de ses propriétés antimicrobiennes.

Les essais *in vitro* et *in vivo* au laboratoire, les essais cliniques poursuivis depuis de nombreux mois par nous et par un très grand nombre de cliniciens et de chercheurs distingués ont permis de mettre en évidence une activité antibactérienne étendue sur un tres grand nombre de germes.

La sulfadimethoxine agit à une très faible concentration sur ces nombreux germes.

Il paraît d'ailleurs, et cela nous le disons avec toute réserve de notre part, qu'il n'existe pas de résistance spontanée et que l'action est la même, que le germe soit ou non résistant aux autres produits antibactériens qui auraient pu être utilisés auparavant.

I. — Activité in vitro.

Le Madribon possède un spectre antibactérien étendu et son activité s'exerce sur les germes Gram positif et Gram négatif. Cette activité *in vitro* est plus grande vis-à-vis du staphylocoque, du colibacille et des salmonella (Fust et Boehni).

Cependant, les difficultés d'interprétation des résultats obtenus *in vitro* avec les sulfamides sont connues. Une confirmation tirée des essais *in vivo* est toujours nécessaire.

Avant de passer à l'étude *in vivo*, jetons un coup d'œil sur le tableau qui nous donne, *grosso modo*, une idée sur le spectre antibactérien du Madribon, tableau qui nous a été transmis par la Maison « Roche ».

Tableau I

Et voici enfin, à titre complémentaire, l'effet préventif du Madribon sur l'infection expérimentale de la souris par Salmonella typhosa d'après LORENZO et RUSSOMANO :

Germe	Concentration bactériosttatique minimale en γ/m	Dose curative pour 50 % des animaux (DC 50 souris) en y/g per os
Staph. aureus Smith	15,6	52,1
— Schoch ..	10	7,3
N. meningitidis	1,68	44,4
S. typhosa P. 58 a	3,9	10,8
S. typhimurium Be	100	672
S. schottmuelleri	125	53,5
E. Coli J.	1,9	88,9
E. Coli 1346	10	15,6
E. Coli 0119		38,7
Klebs. pneumoniac Nu ..	3,9	71,7
Klebs. pneumoniac DHD	10	2,5
Proteus vulg. Nu		34,9
Proteus vulg. Ba	5	4,6
Pseudom. acruginosa	500	78
Strepto haemol B.15	10	5,9
Strepto haemol B.4	2000	43,2
Etero haemol III MP .	0,3	1000
Pneumo 1 Ba	500	24
Pneumo 1 6301	500	211
Listerial monoc.	1000	43,8
Past. multocida	2000	24,5
Shig. Flexneri		99,5

Tableau I. — Sensibilité *in vitro* et *in vivo* de quelques souches microbiennes au Madribon.

Dose mg/kg	Traitement et infection simultanée	Proportion des animaux survivants		Traitement 72 heures avant
		Traitement 24 heures avant infection	Traitement 48 heures avant	
1 000	17/20	19/30	13/20	5/30
400	10/20	10/20	7/20	4/20
200	10/20	8/20	7/20	2/20

II. — Activité in vivo.

Les essais portant sur l'effet préventif et curatif vis-à-vis des infections expérimentales de l'animal de laboratoire ont confirmé l'activitté antimicrobienne certaine du Madribon.

Le Madribon se montre particulièrement efficace vis-à-vis des germes suivants (Travaux de de Lorenzo et Schumacher - de Lorenzo et Russomano - Leming, Tronson, Chandalal-Patel).

— Staphylocoque,
— Streptocoque,
— Pneumocoque,
— Méningocoque,
— Colibacille,
— Baciile de Friedlaender,
— Proteus,
— Pyocyanique,
— Salmonella,
— Pasteurella,
— Listeria,
— Shigella, etc...

Avant de quitter les travaux de ces grands expérimentateurs et cliniciens, notons avec SCHNITZER et DE LORENZO que l'acide para-amino-benzoïque inhibe l'activité du Madribon.

D'autre part, le Professeur CARRÈRE a étudié l'activité antibactérienne du Madribon à partir d'expectorats provenant de malades des services des Hôpitaux de Montpellier.

La technique suivie a consisté à additionner de deux parties d'eau stérilisée une partie de l'expectorat; à l'aide de billes de verre, on provoque la dilacération de celui-ci; après deux heures de repos, le surnageant est utilisé :

1° pour l'ensemencement sur boîtes de Petri (numération approximative et identification des bactéries);

2° pour l'essai du Madribon. Pour ce faire, il est procédé, à partir d'une dilution mère, à des dilutions successives partant de 2 mg (2 000 γ) ml jusqu'à 2 γ 5 en bouillon nutritif sous volume de 2 ml.

Une goutte du surnageant est ensemencée dans chaque tube étuve à 37°. Au bout de 18 heures, on procède à la lecture microscopique et à l'étalement d'une goutte sur boîte de Petri afin d'identifier les bactéries résistantes. Sur dix expectorats dans lesquels les bactéries décelées comprenaient du staphylocoque doré, des streptocoques, des klebsiela, des aérobacter, des pneumocoques, la résistance de la flore totale a été de 250 γ pour deux expectorats (bronchite chronique), de 500 γ pour trois expectorats, de 1 000 γ pour deux autres, de 2 000 γ pour les trois derniers.

Les bactéries résistantes à 2 000 γ étaient uniquement des aérobacter aérogènes, tandis que l'on trouvait des streptocoques, des pneumocoques et des klebsiela pour les autres dilutions, le staphylocoque doré paraissant très sensible à 200 γ.

Les recherches de laboratoire indiquent donc pour le Madribon un spectre antibactérien étendu et une action puissante. Voyons donc si les vérifications cliniques se sont trouvées en accord avec ces contrôles expérimentaux.

III. — Vérifications cliniques.

Pour la commodité de l'exposé et vue la grande et nette activité du Madribon sur les infections respiratoires, nous présentons successivement trois rubriques :

— Action du Madribon sur les infections bactériennes en général;

— Action du Madribon sur les infections respiratoires en particulier;

— Enfin, dans un troisième paragraphe, nous mentionnons nos observations concernant les maladies virales et piroplasmiques.

Car, disons-le dès maintenant que, grâce à de nombreux travaux que nous avons pu consulter à travers la littérature mondiale, et d'autre part grâce à nos observations faites dans les hôpitaux de l'Ecole Nationale Vétérinaire, le Madribon représente l'agent chimiothérapique de choix dans toutes les infections et surinfections bactériennes respiratoires.

A. — Les infections bactériennes en général.

Nous avons déjà vu dans le chapitre « Action in vivo » que le Madribon s'attaque eficacement aux germes Gram positifs et Gram négatifs et tout spécialement à certains d'entre eux dont pneumocoque, staphylocoque, colibacille, salmonella, etc...

Essayons donc de voir l'action de ce sulfamide dans les différentes infecions bactériennes suivantes :

a) *Infections urinaires.*

Les germes habituels des infections urinaires sont sensibles au Madribon. Les particularités métaboliques des sulfamides « Long-acting » si avantageuses à tant de points de vue, ne les désignent pas cependant ici comme des agents électifs.

Personnellement nous ne pouvons pas prendre parti car jusqu'à présent aucun cas ne s'est présenté à nous.

D'excellents résultats toutefois ont été rapportés dans de nombreuses infections. Signalons à cet égard l'œuvre d eJ. F. Gleen, J. R. Johnson, et J. M. Semans qui ont entrepris une étude sur 63 malades (24 hospitalisés et 39 ambulants) atteints d'infections des voies urinaires.

Une analyse bactériologique de l'urine a eu lieu d'abord pour tous ces cas, puis suivent selon l'indication des urographies, des cystocopies et des pyelographies ascendantes.

Le diagnostic posé et les cultures obtenues, le Madribon fut donné aux doses suivantes : 3 g comme dose initiale, ensuite 2 g administrés chaque matin.

Le Madribon se montre alors d'une grande efficacité dans les cas d'infections non compliquées, en particulier :

— Cystite aiguë
— Pyélonéphrite chronique
— Prostatite chronique
— Urétrite chronique
— Urétrite et trigonite
— Pyélonéphrite aiguë
— Epididymite
— Prostatite aiguë

Il est des plus actifs contre le colibacille et le staphylocoque blanc.

b) *Infections intestinales.*

Les bons résultats obtenus dans les infections intestinales sont peut-être en rapport avec les fortes concentrations biliaires et le cycle hépato-entéral.

On a publié notamment des observations de stérilisation des selles au cours de dysenteries bacillaires et diverses salmonelloses. L'action est bien appréciée dans les colites, entéro-colites aiguës,, salmonelloses, shigelloses.

De notre part, nous avons essayé la sulfadiméthoxine sur plusieurs sujets (observations n°s 19 à 24) présentant une gastro-entérite ou une entérite. Au bout de 6 jours en moyenne, tout rentrait dans l'ordre.

c) *Infections O.R.L.*

En dépit du nombre imposant de médicaments antibactériens dont dispose l'otorhinolaryngologie, le Madribon fut mis à l'épreuve en cas d'infection des voies respiratoires supérieues, de l'oreille et des sinus.

Un auteur, J. C. Elia, traita 111 malades avec le Madribon à raison de 2 g (premier jour) et de 1 g les jours suivants (dose d'entretien). Chez tous les malades sauf quatre (97 %) l'auteur obtient une amélioration remarquable caractérisée par un soulagement subjectif et la disparition des symptômes inflammatoires.

D'après les observations que nous avons relevées tout autour de nos essais thérapeutiques, nous nous sommes rendu compte que les résultats sont particulièrement probants en cas d'infection aiguë laryngée, trachéale, laryngée, bronchique et trachéo-bronchique.

d) *Autres infections.*

Dans ce paragraphe nous allons voir très brièvement et très succinctement et dans un but de pure information les effets thérapeutiques du Madribon dans des affections où il n'a pas encore dit son dernier mot, mais où ce nouveau sulfamide a de fortes chances de donner des résultats remarquables.

Les horizons restent très vastes pour de futurs chercheurs et expérimentateurs.

1° *Les affections fébriles du post-partum.*

Certains auteurs, BEDNAI A., GITSH E., NEUHOLD R., ont administré le Madribon par voie buccale dans de nombreux cas (53) d'endométrite post partum, 8 cas de mastite puerpérale à son début et dans 3 cas de bronchite après l'accouchement, selon le schéma posologique suivant :

1er jour : 4fois 0,5 g.

2me jour : 3 fois 0,5 g.

A partir du 3me jour, tous les jours pendant 3 semaines : 1 fois 0,5 g.

Voici, résumés dans un tableau, les résultats qui nous ont été communiqués :

Affections	Nombre de cas	Résultats		statu quo
		bon	moyen	
Endométritte post partum	53	50	1	2
Mastite puerpérale à son début	8	7	1	—
Bronchite post partum	3	3	—	—

Ces auteurs ont constaté que les germes pathogènes (Staph, aureus, strep, viridans par ex.) disparaissent en cours de traitement pour être remplacés par des micro-organismes banals (Staph. albus par ex.) les uns comme les autres se révélant tous sensibles au sulfamide, sauf une souche de colibacilles que l'on ne retrouve plus en fin de cure.

2° *Les affections dermatologiques.*

Ici aussi nous ne faisons que mentionner les résultats obtenus dans ce domaine par certains chercheurs et notamment : J. KUNZLE (Suisse), W. WITTELS et TIELSCH (Autriche).

Les succès thérapeutiques spectaculaires obtenus suggèrent qu'il s'agit là, de réactions hyperergiques aux toxines bactériennes. Le fait que les autres sulfamides n'ont pas eu une influence aussi marquée sur ces bactérides donne à penser que le Madribon est doué d'une affinité spéciale pour le revêtement cutané. Ce d'autant plus qu'il est peu probable que les concentrations cutanées du Madribon calculées par KUNZLE diffèrent sensiblement de celles d'autres sulfamides.

Les expériences cliniques ont porté notamment sur :

— Acné vulgaire et conglobata,
— Pyodermie,
— Dyshidrose essentielle,
— Eczéma infecté,
— Rosacée,
— Eczéma impétigineux,
— Dermatite impétiforme,
— Couperose.

D'après ces premières observations, faites dans les deux domaines assez particuliers — affections du post partum et affections dermatologiques — la côte de succès du Madribon apparaît élevée. C'est pour cette raison que nous avons fait figurer ces deux chapitres, à titre

documentaire, pour attirer l'attention d'autres expérimentateurs.

B. — Action du Madribon sur les infections respiratoires.

Nous rapportons dans ce chapitre les essais cliniques effectués au cours de deux années consécutives à la clinique de médecine de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse.

Ces essais cliniques touchent à de nombreuses infctions de l'arbre respiratoire.

Il semble bien d'ailleurs que ce soit dans cette discipline que les résultats les plus spectaculaires aient été obtenus par de nombreux expérimentateurs.

Personnellement nous pensons que le Madribon représente l'agent chimiothérapeutique de choix dans toutes les infections et sur-infections bactériennes respidatoires.

Nos observations ont été diverses et variées, mais pour la clarté de l'exposé nous considérons :

a) *Traitement des infections des voies respiratoires supérieures.*

Nous avons traité de cette question dans un paragraphe réservé aux affections otorhinolaryngologiques (O.R.L.)

Nous y avons dit ce que nous pensons. Rappelons qu'au cours de nos essais thérapeutiques dans des affections telles :

— les pharyngites,
— les laryngites,
— les trachéites et amygdalites,

nous avons été très satisfait des résultats généralement positifs, à l'exception de quelques-uns plus douteux, résultats obtenus dans un laps de temps pas très grand.

En moyenne nous consacrions 5 à 6 jours pour venir à bout de ces affections ou du moins pour soulager nettement nos patients.

Notre schéma posologique était à peu près le suivant :

1er jour : 3 fois 0,5 g.
2e jour : 3 fois 0,5 g.
3e jour : 2 fois 0,5 g.
4e, 5e, 6e jours : 2 fois 0,5 g.

En dehors de cette médication à base de Madribon, nous avons toujours recommandé de petits soins tels que par exemple de garder l'animal au chaud, car ces affections survenaient dans la plupart des cas à la suite d'un changement climatique brusque, d'un refroidissement, d'une dépression barométrique, par les temps brumeux et humides.

b) *Traitements des surinfections bactériennes au cours des affections virales.*

Nous avons eu des résultats satisfaisants, encourageants même, dans ces surinfections bactériennes :

— états atypiques,
— manifestations grippales.

La période du traitement dans ces cas n'était pas très longue et nous arrivions toujours à une amélioration dans les 4 ou 5 jours qui suivaient la première dose.

La dose moyenne était de 6 grammes.

A côté de la médication sulfamidique à base du RO 4 — 0517 nous avons toujours prodigué des conseils hygiéniques : alimentation alibile, appétissante. Repos pendant toute la durée du traitement, au coin du feu.

Dans un chapitre spécial nous parlerons de nos essais et observations dans des maladies virales bien définies.

c) *Traitement des infections aiguës du poumon et des bronches.*

Dans ce domaine, l'attention fut attirée pour la première fois en France par Leng-Lévy et collabrateurs qui ont traité par le RO 4-0517 dans les 32 cas de pleuro-pneumopathies aiguës. La médication s'est montrée presque toujours rapidement efficace.

C'est pourquoi, suivant leurs pas, nous avons accordé une importance particulière à ces affections respiratoires. Sur nos observations, le groupe le plus important concerne l'application du seul Madribon à la thérapeutique des broncho-pneumopathies aiguës non tuberculeuses et non suppurées : syndromes infectieux dont les signes locaux se présentent, dans les cas retenus, comme ceux :

— d'une pneumonie,
— d'une broncho-pneumonie,
— d'une alvéolite,
— d'une broncho-alvéolite.

Nous avons constaté que l'action de la sulfadiméthoxine est le plus souvent remarquable sur la fièvre et les manifestations respiratoires : dyspnée, râles, expectorations.

Notons que l'effet de la sulfadiméthoxine est particulièrement net lorsqu'on y a recours seulement après un ou deux jours de maladie.

La chute thermique est souvent spectaculaire. On voit souvent le thermomètre dégringoler de 1°. L'apyrexie est acquise en général au bout de 24 heures de traitement.

Bien entendu les signes fonctionnels et les signes physiques peuvent persister alors que la fièvre a cédé.

En général c'est par des dégradations insensibles que les baisses de température coïncident avec l'amélioration et la disparition des manifestations cliniques concomitantes.

Ces signes fonctionnels et cliniques s'amendent en 6 à 8 jours en moyenne et après une dose totale moyenne de 5 à 9 grammes.

La sulfadiméthoxine nous a donné d'excellents résultats ou de très bons résultats dans le traitement des broncho-pneumopathies.

Ces résultats sont, dans la règle, rapidement acquis en quelques jours. En effet le Madribon rend, dans ce domaine, autant de service que les antibiotiques usuels.

A ce propos, LENG-LÉVY et collaborateurs nous disent : « Ce médicament réhabilite la sulfamidothérapie,

peut-être injustement abandonnée au profit des antibiotiques fongiques. Il consacre le renouveau de cette thérapeutique qui, sous une forme parfaitement tolérée, doit soutenir avec succès la comparaison avec l'antibiothérapie traditionnelle. »

Nous pensons pour notre part que l'association Madribon-Antibiotiques doit constituer un acte fructueux, une arme efficace dans la thérapeutique journalière.

C. — Maladies virales et piroplasmose.

Nous avons mis en œuvre le Madribon dans ces affections parce qu'elles s'accompagnent, comme nous allons le voir, très succinctement, par des phénomènes fébriles et des manifestations respiratoires.

a) *Piroplasmose.*

Chacun sait que la piroplasmose est une maladie très répandue et très grave.

On note la plupart du temps une très forte élévation thermique (41-42°), un abattement consécutif, un syndrome hémolytique (hémoglobinurie et subictère) et souvent dans les formes atypiques des troubles de plusieurs appareils et essentiellement de l'appareil respiratoire.

Dans les cas où nous avons intervenu, nous n'avons eu aucun résultat franchement positif et souvent nous avons été obligé d'interrompre le traitement à base du RO 4—0517 pour entreprendre un traitement spécifique.

Nous avons noté parfois une baisse de température, presque toujours assez tardive, un amendement des signes respiratoires, mais jamais une amélioration nette et définitive.

Cela d'ailleurs ne doit pas nous étonner, vu que dans le chapitre « Diffusion » nous avons signalé que le rapport érythroplasmatique déterminé par des dosages comparés du produit dans le plasma et dans les hématies était pratiquement nul.

b) *Maladies virales.*

Dans ce paragraphe nous allons voir deux maladies virales très fréquentes et sur lesquelles nous avons essayé la sulfadiméthoxine.

Ces deux maladies sont la maladie de Carré et la Rhino-amygdalite contagieuse.

1. — *La maladie de Carré.*

Maladie virale bien connue chimiquement. Le Madribon amène une baisse thermique et une légère amélioration de l'état général. Malheureusement nous n'agissons en réalité que sur les phénomènes secondaires dus à l'intervention de germes de sortie.

Le Madribon ne peut rien contre le virus causal.

2. — *La Rhinoamygdalite contagieuse* (R.A.C.).

Maladie elle aussi virale et très redoutable car très contagieuse et très cruelle. Il n'est pas de notre intention d'en établir l'étude clinique. Nous ne retenons ici que les complications pulmonaires et l'élévation thermique.

Nous citons le cas particulièrement intéressant de deux chiens qui provenaient d'un même lot où la maladie a fait son apparition (observations n°s 27 et 28).

Le premier chien était malade depuis longtemps. Nous sommes intervenu très énergiquement (3 comprimés matin et soir) et pendant une assez longue durée (12 jours). Le seul effet positif auquel nous avons abouti a été une baisse thermique nette dès les premières 24 heures. Malheureusement nous n'avons pas pu sauver l'animal parce que notre produit n'a pas détruit le virus.

Le deuxième chien était soumis au traitement tout à fait au début de l'apparition de la maladie. Là aussi, malgré notre intervention précoce, notre essai thérapeutique fut soldé par un échec.

En conclusion, il découle de nos observations que le Madribon par son action sur les germes de sortie, peut faire baisser la température, faire disparaître les symptômes qui accompagnent l'élévation thermique et améliorer les troubles fonctionnels : dyspnée, expectoration, abattement.

Mais malheureusement nous n'avons pu, en aucun cas, obtenir une guérison définitive.

Le Madribon, très efficace dans les affections pulmonaires et dans de nombreuses autres infections, est dans la piroplasmose et dans les maladies virales, surtout à la période où les signes nerveux ont déjà fait leur apparition, sans action.

CHAPITRE TROISIÈME

POSOLOGIE — VOIE D'ADMINISTRATION TOXICITE

I. — Posologie.

La première difficulté à laquelle nous nous sommes heurté fut de déterminer la dose à administrer.

C'est à la suite de nombreux essais et grâce aux conseils précieux de notre cher Maître, Monsieur le Professeur Darraspen, que nous avons pu établir un schéma thérapeutique personnel.

Disons tout de suite qu'il faut tenir compte de l'âge, de la sévérité des cas et surtout du poids de l'animal.

Notre schéma habituel comporte toujours une première dose, dite dose de charge, suivie de doses d'entretien quotidiennes toujours plus faibles :

Dose initiale dans les premières 24 heures	Dose d'entretien
Adultes et de poids supérieur à 5 kg.	
Cas sévères : 3 comprimés (1,5 g)	2 comprimés (1g)
Cas légers : 2 comprimés (1 g)	1 comprimé (0,5 g)
Jeunes et de poids inférieur à 5 kg :	
1/2 à 1/4 comprimé (0,25 à 0,125 g)	1/4 de compr. (0,125 g)

La dose quotidienne est administrée en une seule prise (rien ne s'oppose d'ailleurs à son fractionnement en deux ou 3 prises).

Après chaque absorption du médicament nous avons fait boire abondamment les malades soumis à la sulfamidothérapie.

D'autre part, nous avons rarement associé le traitement par le Madribon à l'antibiothérapie car dans l'ensemble « l'amélioration subjective et objective est superposable, que la surfamidothérapie soit exclusive ou associée à une autre antibiothérapie « (Leng-Lévy et collaborateurs).

Disons pour finir que la durée du traitement est évidemment variable. Dans les infections aiguës, nous pensons, comme bien d'autres auteurs, qu'il n'y a pas lieu d'en poursuivre l'administration au-delà de 6 jours s'il est resté inefficace.

Par contre, il est indiqué de la continuer pendant 24 ou 48 heures après disparition des signes cliniques et en particulier de la fièvre pour éviter une reprise évolutive.

II. — Voie d'administration.

Le Madribon s'administre par voie buccale, le médicament étant présenté en comprimés dosés à 0,5 g.

Lorsque l'animal refuse de prendre le médicament ou s'il présente des efforts de vomissement, il ne faut pas insister. Il faut alors faire dissoudre les comprimés dans un peu d'eau de préférence sucrée, que l'animal in-

gère généralement très volontiers. Ceci prévient en outre des accidents de broncho-pneumonies gangréneuses par corps étranger.

Nous attirons l'attention sur l'existence d'ampoules de Madribon à 10 % (0,5 g de substance active dans 5 cm^3 de solution) par voie intra-musculaire.

Nous n'avons jamais utilisé cette présentation, mais des auteurs comme ARQUIT de Suisse ont obtenu d'excellents résultats par l'emploi de ces ampoules de Madribon par la voie intramusculaire et intraveineuse.

Cet auteur a même noté que le mélange de la solution des ampoules de Madribon à celle d'autres spécialités est possible, pour autant qu'il n'entraîne pas de modification de pH, faute de quoi la solubilité diminue, d'où risque de précipitation.

III. — TOXICITÉ.

a) *Toxicité aiguë :*

L'étude de la toxicité et la tolérance du Madribon chez l'animal a fait l'objet des travaux de RANDALL, BAGDON et ENGELBERT et de DE LORENZO et SCHUMACHER qui concluent à une toxicité faible pouvant être exprimée comme suit pour la souris :

DL_{50} : 790,5 mg/kg par voie sous-cutanée,
866,2 mg/kg par voie intra-péritonéale,
844 mg/kg par voie intraveineuse.

Pour le rat, la DL_{50} ou dose entraînant la mort de la moitié des animaux est de :

DL_{50} : supérieure à 20 g/kg.

b) *Toxicité chronique :*

Cette toxicité est également des plus faibles. La courbe de croissance des animaux n'est pas modifiée par l'administration continue de fortes doses de Madribon : 50 mg par jour et par kg et pendant 13 semaines ou 1 g par kg pendant 4 semaines chez le rat.

Les parenchymes nobles, examinés histologiquement après les essais de toxicité chronique, restent intacts. Ce n'est que chez le rat, surtout la femelle qu'on note une légère hyperplasie thyroïdienne pour des doses très élevées, administrées pendant des périodes très prolongées. Ce fait qui paraît particulier au rat s'observe avec la plupart des sulfamides antibactériens. Ceci a été signalé par ROEPKE, MAREN et MAYER.

Le système hémopoïétique reste intact. Seules les doses énormes subtoxiques peuvent entraîner une légère baisse de l'hémoglobine ne sortant d'ailleurs pas des limites physiologiques.

L'étude de l'appareil urinaire revêt un intérêt considérable en matière de sulfamidothérapie, la plupart des produits utilisés étant susceptibles à doses fortes, de provoquer le dépôt de cristaux, amorce d'obstruction tubulaire et ce n'est pas le cas avec le Madribon car il est impossible, quelle qu'en soit la dose, de provoquer une cristallurie ou de déceler à l'examen histologique des précipitations intra-rénales de sulfamide.

c) *Tolérance clinique :*

Tous les auteurs sont d'accord pour souligner l'excellente tolérance de Madribon. Il est bien supporté par le foie, par le rein et l'appareil urinaire ainsi que par les organes hémopoïétiques.

Certains auteurs ont noté la manifestation de quelques effets secondaires dont la fréquence est minime. Ils sont notés dans 2 % à peine des observations. Ce chiffre est particulièrement bas : on considère en effet généralement comme très bien toléré un sulfamide dont la proportion d'effets secondaires n'atteint que 5 %.

Les natures de ces effets secondaires sont parmi les plus bénignes de la sulfamidothérapie : nausées, gastralgies, diarrhées, coliques passagères, anorexies; des céphalées au moins aussi rares. Les érythèmes médicamenteux sont exceptionnels et cèdent rapidement à la médication symptomatique.

On souligne l'absence d'accidents hématologiques (phénomènes d'agranulocytose avec diminution ou disparition des granulocytes), l'absence de cristallurie (pas de formation de dérivés acétylés insolubles qui tendraient à cristalliser au niveau des reins : calculs urinaires), l'absence de déséquilibre de la flore intestinale.

Personnellement nous n'avons jamais constaté d'effets secondaires bien que des fois, dans des cas désespérés, nous ayons forcé intentionnellement la dose thérapeutique.

d) *Contre-indications :*

Outre les états connus d'allergie aux sulfamides les contre-indications du Madribon ne sont que relatives et se limitent aux néphropathies ou cardiopathies avec troubles caractérisés des fonctions d'élimination.

e) *Conclusion :*

L'expérimentation animale et les essais cliniques que nous avons faits, s'accordent parfaitement avec ceux des autres auteurs pour démontrer la très faible toxicité expérimentale et l'excellente tolérance clinique.

Le Madribon apporte dans le domaine de la sulfamidothérapie, non seulement une efficacité égale à celle des meilleurs agents antibactériens, mais le maximum de sécurité dans le maniement de la thérapeutique anti-infectieuse.

OBSERVATIONS

(Recueillies dans le Service de clinique médicale :

Professeur DARRASPEN)

Pour plus de commodité nous avons groupé l'ensemble de nos observations en trois chapitres.

I. — AFFECTIONS RESPIRATOIRES

1° *Sujet : chien.*

Entrée : 19-10-61.

Propriétaire : J..., allées Jean-Jaurès, Toulouse.

20-10-61 : Respiration dyspnéique, en expiration surtout, jetage nasal muqueux. Toux faible, grêle, avortée qui signe la présence d'une bronchite capillaire. Elle est en plus douloureuse. A l'auscultation : râles muqueux disséminés et respiration rude. Température : 39°9.
Traitement : Trois comprimés matin et soir.

21-10-61 : Température : 39°.
Légère amélioration. On continue le traitement.

22-10-61 : Température : 38°8.
La température revient à la normale. L'état général semble s'améliorer. Température : id.

23-10-61 : Température : 39°2.
L'état est nettement amélioré.
Traitement : 3 comprimés seulement le matin.

24-10-61 : Température : 38°2.
Amélioration très nette.

25-10-61 : Température : 38°3.

26-10-61 : Température : 38°5.
Encore une amélioration.
Traitement : idem.

27-10-61 : Température : 38°2.

28-10-61 : Température : 38°4.
Le coryza semble s'aggraver et la bronchite semble s'améliorer.

29-10-61 : Température 38°4.
Traitement idem.

30-10-61 : Température : 38°6.
Etat stationnaire.
Traitement : 3 comprimés.

31-10-61 : Température : 38°6.
Apparition des signes d'une congestion pulmonaire.
L'animal fut repris par son propriétaire.

⁂

2° *Chienne* 4 *ans environ :*

Propriétaire : D..., 14, boulevard Montplaisir.

Diagnostic : angine.

L'animal est malade depuis 3 jours à la suite d'une douche froide.

La chienne présente une inflammation des amygdales et une douleur très sensible et localisée à la région de la gorge. Elle est en état subfébrile et ne mange plus.

On fait une radio de la gorge qui ne décèle pas la présence de corps étranger.

23-11-61 et jours suivants (24, 25, 26, 27, 28 novembre 1961), 2 comprimés de Madribon (1 gramme). On fait un seul badigeonnage au bleu de méthylène.

La chienne s'est remise au bout de 4 jours.

⁂

3° *Chien* 10 *ans :*

Propriétaire : A..., 19, rue Lespinet.

Diagnostic : Laryngite aiguë.

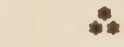
L'animal est sujet à des accès de toux sèche, rauque, pénible, sans rappel. La tête est étendue sur l'encolure.

Douleur à la palpation de la région.

19-11-61 : Température : 39°2.

Traitement : le premier jour 3 comprimés et pendant les 3 jours suivants 1 comprimé.

On conseilla en outre au propriétaire d'effectuer une friction sinapisée et des fumigations. L'animal s'est remis au bout de 5 jours, entièrement guéri.



4° *Chien* 8 *ans :*

Propriétaire : B..., 16, rue Eugène-Brieux.

18-11-61 : Le diagnostic d'une rhinite aiguë est porté. Sécheresse du nez, éternuements fréquents, jetage muco-purulent, respiration bruyante. L'animal eut une dose totale de 4,5 g de Madribon. L'affection est vite passée.

5° *Chien* 3 *ans :*

Propriétaire : H..., à Launaguet.

18-11-61 : Le diagnostic d'une laryngo-amygdalite est porté. On note une toux sèche, pénible, quinteuse, spontanée. Présence d'un jetage séro-muqueux. La voix est enrouée. Les amygdales sont rouges.

La douleur est tellement accusée que l'animal tient la tête allongée sur l'encolure et manifeste de la dysphagie.

On administre une dose totale de 4 g répartie sur 8 jours.

La toux est devenue plus grasse, le jetage plus clair et l'animal est complètement guéri.

⁂

6° *Chien* 10 *ans :*

Propriétaire : T..., route de Seysses, 379.

16-11-61 : Le diagnostic d'une rhino-pharyngite est porté. Le chien éternue, la respiration est bruyante et pénible, un écoulement nasal bmilatéral et séreux s'écoule goutte à goutte. La muqueuse des cavités nasales est tuméfiée et la palpation de la région de la gorge est douloureuse.

On donne du Madribon à raison de 2 comprimés par jour pendant 4 jours. On ordonne en outre une friction sinapisée et des fumigations journalières pour dégager les fosses nasales. Tout est rentré dans l'ordre à la fin du 5° jour.

⁂

7° *Chien* 2 *ans :*

Propriétaire : P..., rue Maurice-Lagarigue, Capdenac-Gare.

Diagnostic : bronchite aiguë.

La température prise le 4-12-61 est de 39°2.

A l'inspection : l'animal présente une respiration accélérée, une dyspnée expiratoire peu

prononcée. La toux est faible, peu fréquente. A l'auscultation, la respiration est rude.

On lui donne une dose de charge de 1,5 g puis une dose quotidienne de 1 g pendant 3 jours. Les symptômes ont disparu à la fin du traitement et l'animal a trouvé son habitus antérieur à cette bronchite.

8° *Chien* 4 *ans :*

Propriétaire : T..., 4, place Fabre, Toulouse.

Diagnostic : bronchite capillaire.

11-12-61 : Température : 41°.
La percussion chez l'animal déclenche la toux. La respiration est dyspnéique.
A l'auscultation, on note des râles sous-crépitants disséminés. On lui administre une dose d'attaque de 1,5 g. Puis une dose quotidienne de 1 g durant 5 jours.
La température s'est normalisée vers le 3e jour et les signes ont disparu après une semaine.

9° *Chien* 15 *mois Berger :*

Prpriétaire : F..., rue de la ferme Grand Selve, Toulouse.

Dignostic : bronchite capillaire.

Le chien est malade depuis une semaine. Il présente une toux quinteuse, avortée, douloureuse.

A la percussion la matite est normale. Toutefois cette percussion déclenche la toux, ce qui signe une atteinte de bronchite aiguë.

A l'auscultation : respiration dyspnéique, dyspnée expiratoire. La respiration est rude. Présence en outre de râles sous-crépitants signant atteinte de bronchite capillaire.

26-11-61 : Température a nettement baissé : 39°5.

Traitement : 1 g de Madribon.

27-11-61 : Température : 38°.

Même dose de Madribon.

L'animal commence à s'alimenter, la toux à devenir plus grasse et moins fréquente.

Les 3 jours suivants, toujours même dose, l'état général s'améliorait de jour en jour et l'animal s'acheminait lentement vers la guérison.

***

10° *Chienne* 5 *ans Epagneul breton* :

Propriétaire : Y..., 14, rue Montpellier, Blagnac.

Diagnostic : bronchite aiguë.

L'animal est sujet à une toux quinteuse, douloureuse.

A l'inspection nous notons une dyspnée expiratoire et une respiration abdominale.

Une légère réaction ganglionnaire sous-glossienne.

23-11-61 : Température : 39°9.

Nous lui administrons une première dose de 1,5 g puis une dose quotidienne de 1 g.

Après une semaine (30-11-61) la température est de 38°1 et nous notons une très nette amélioration.

⁂

11° *Chien caniche 2 ans :*

Propriétaire : S..., 150, rue Achille-Viadieu, Toulouse.

Diagnostic : bronchite aiguë.

9-11-62 : Température : 40°3.

On note une toux sèche, douloureuse, quinteuse, un jetage peu abondant blanc grisâtre.

La respiration est soubresautante, l'expiration prolongée. A l'auscultation des râles ronflants expiratoires.

Traitement : 1,5 g de Madribon.

En outre, nous avons conseillé un traitement hygiénique comportant le repos, l'administration d'aliments de bonne qualité, l'aération du local tout en évitant les courants d'air et les changements brusques de température.

Nous ordonnons en outre une révulsion énergique à base de farine de moutarde.

10-11-62 : Le lendemain, la température est tombée à 38°9.

On continue le traitement pendant à peu près 5 jours à raison de 1 g par jour.

A la fin de la première semaine, l'animal commence à s'acheminer vers la guérison.

12° *Chienne Epagneul Breton 2 ans 1/2.*

Propriétaire : M... 20, impasse Loubiague, Croix-Daurade.

13- 1-62 : Température : 39°8.

L'animal présente une toux forte, sonore, sans rappel. Une dyspnée expiratoire, un abattement prononcé et une inappétence.

Traitement : 1,5 g de Madribon et une révulsion sinapisée et plusieurs fumigations au cours de la journée.

14- 1-62 : L'état général et la température sont stationnaires.

Traitement : 1 g de Madribon.

15- 1-62 : Température : 39°.

L'animal s'alimente peu. On lui fait des injections sous-cutanées de sérum glucosé.

Après 8 jours (du 13 au 21 janvier 1962) de traitement assidu, on commence à noter une amélioration de l'état général et une évolution vers la guérison.

13° *Chien Epagneul* 3 *ans :*

Propriétaire : P..., Chemin de Cipar, St-Simon.

19-12-61 : Température : 39°5.

Nous avons en outre les symptômes d'une bronchite avec une toux sèche, courte répétée mais sans lrappel ; une respiration rude et des râles humides. Une dyspnée à l'expiration.

Nous administrons 1,5 g de Madribon per os. Nous conseillons au propriétaire de continuer le traitement à base de 1 g par jour.

A la fin de la semaine, les symptômes se sont nettement amendés et l'état général s'est amélioré.

⁂

14° *Chien loup* 10 *ans :*

Propriétaire : H..., 5, rue Deodiras, Toulouse.
Diagnostic : une poussée de bronchite aiguë sur une bronchite chronique.

15- 1-62 : Température : 39°5.

Traitement : 1,5 g et une révulsion énergique à base de farine de moutarde.

16- 1-62 : Température : 39°1.

Etat général stationnaire : même dose.

17- 1-62 : Température : 39°.
L'animal s'est remis à s'alimenter mais très peu. Traitement 1 g de Madribon.

18- 1-62 : Température : 38°8. La toux est devenue grasse, beaucoup moins douloureuse.

Après 6 jours de traitement cette poussée aiguë a disparu. Mais les symptômes de la bronchite chronique continuent à évoluer. Nous avons conseillé au propriétaire un traitement hygiénique à base de repos et toniques généraux arsénicaux et tonicardiaques.

***

15° *Chien Epagneul 8 mois :*

Propriétaire : S..., 6, rue de la Gironde.
Diagnostic : bronchite capillaire.

Le chien a déjà fait une crise de piroplasmose. Il s'en est remis. Il est représenté parce qu'il présente une hyperthermie marquée (40°). Il est adynamique. Il ne cherche plus à s'alimenter.

On remarque un jetage de couleur chocolat qui est apparu 24 h. après le début de l'évolution.

A l'inspection on note une dyspnée expiratoire. A la percussion il y a une zone de matité antéro-inférieure.

A l'auscultation, l'oreille décèle des râles crépitants en regard de cette zone.

Le premier jour on donna 1,5 g de Madribon. Nous conseillons au propriétaire de garder l'animal au chaud, de le couvrir au besoin

après une bonne friction sinapisée. Le lendemain la température a baissé (39°5).

On lui fit avaler une deuxième dose de 1 g.

Le traitement dura 10 jours et ce n'est qu'après le 10e jour que l'animal s'est remis à manger à peu près normalement et à prendre de l'énergie.

*
**

16° *Chien berger allemand 8 mois :*

Propriétaire : S..., à Toulouse.

Diagnostic : broncho-alvéolite.

1-12-61. : L'animal présente une respiration dyspnéique pénible. Il tousse, la toux est quinteuse, douloureuse. L'animal est abattu. Il maigrit parce qu'il ne mange plus. Un jetage muco-purulent de coloration brunâtre lui souillait le bout du nez et gênait la respiration.

A l'auscultation : des râles crépitants. La respiration est rude.

Traitement : 1,5 g de Madribon : fumigations répétées dans la journée.

2-12-61 : La température de 40 est tombée à 39°3.
Traitement : 1 g de Madribon et une friction de toute la cage thoracique.

3-12-61 : L'état général est stationnaire.

4-12-61 : Une légère amélioration.

Après une semaine et demi d'évolution, les symptômes ont commencé à s'atténuer, la toux

a disparu ou presque, le jetage est devenu beaucoup moins rare et la respiration s'est normalisée. Le patient s'achemine lentement vers la guérison.

17° *Chien de* 3 *ans :*

Propriétaire : L..., 23, rue Claude-Perrault, Toulouse.

L'animal tousse depuis quelques jours. Une toux légère, répétée, grasse. Le chien n'a pas en outre bon appétit et semble abattu. Un jetage brunâtre et une respiration rude.

A l'auscultation, des râles crépitants.

5- 1-62 : Le chien continue à tousser, il refuse la nourriture.

Traitement : une révulsion à la moutarde, 1,5 g de Madribon (3 comprimés).

La température est de 39°9.

6- 1-62 : Température : 39°1.
Traitement : 2 comprimés de Madribon.

7- 1-62 : Température : 39°.
L'état général est stationnaire.

8- 1-62 : Température : 38°9.

L'animal est un peu plus gai que normalement Traitement : 2 comprimés (1 g).

9- 1-62 : Température : 38°5.

L'état général est nettement amélioré. L'animal est plus attentif, il s'est remis à manger. Nous avons alors conseillé au propriétaire de continuer le traitement chez lui pendant 4 jours encore pour venir à bout des légers troubles qui persistaient encore sans causer trop de gêne à l'animal.

⁂

18° *Chien Dobermann noir et feu, 3 mois, 2 kg :*

Propriétaire : S..., 1, rue Deodora, Toulouse.
Diagnostic : trachéo-bronchite.

11-12-61 : Température : 39°8.

Le chien présente une respiration dyspnéique, une toux forte, sonore, sans rappel des râles crépitants à l'auscultation. Un jetage séreux.
Traitement : 1/2 comprimé de Madribon.

Une révulsion à la farine de moutarde.

12-12-61 : Température : 39°1.

La dyspnée expiratoire persiste et l'animal est triste, adynamique.

Traitement : le même.

13-12-61 : La température a augmenté et a atteint 39°6. L'état général est stationnaire. L'animal s'alimente peu.

14-12-61 : Le jetage devient muco-purulent et plus abondant. L'appétit est moins bon. Le chien continue à tousser.

Traitement : 1/2 comprimé + fumigations répétées.

15-12-61 : L'appétit semble revenir. L'animal tousse moins souvent. Il est plus vif.

16-12-61 : Une nette amélioration. Température 37°5. La respiration se normalise graduellement. Traitement : 1/2 comprimé de Madribon.

17-12-61 : Chute thermique brusque (36°7). Présence de jetage. La toux disparaît de plus en plus. En plus du 1/2 comprimé de Madribon, on lui fit une injection de sérum glucosé et une application de vaseline goménolée au niveau des naseaux.

19-12-61 : La température remonte à la normale (38°3).

Le chien est déshydraté mais il s'est remis à manger. Une légère diarrhée qui nous incite à lui faire avaler en plus du 1/2 comprimé de Madribon 2 comprimés de Ganidan.

20-12-61 : La température s'est stabilisée (38°6). L'animal est plus gai, plus vif. La toux a disparu complètement. Presque tous les troubles sont rentrés dans l'ordre.

Le chien est prêt à quitter les hôpitaux parce que guéri.

II. — Affections gastro-intestinales

19° *Chien bâtard, type chien Berger :*

Entré le 13 novembre 1961.
Propriétaire : B..., 3, rue des Prêtres, Toulouse.

Maladie : gastro-entérite.
Commémoratifs : chien présenté à la clinique après 10 jours de maladie où l'état général ne cesse d'empirer, présentant des vomissements de plus en plus fréquents. Puis une diarrhée noirâtre s'installe. L'animal ne mange plus et l'amaigrissement est de plus en plus rapide.

13-11-61 : Le chien est présenté à la clinique. Il est abattu, l'abdomen est levreté, le poil piqué. L'odeur de l'haleine est fétide. Vomissements fréquents. On remarque une diarrhée noirâtre qui salit les poils au pourtour de l'anus. L'état général est très touché. L'animal est maigre et même cachectique. La déshydratation est très intense. Température : 39°2. On administre trois comprimés de Madribon et 2 g de citrate de soude.

14-11-61 : Les signes locaux et l'état général n'accusent aucun changement.
Toutefois : température : 38°2.
Traitement : 1,5 de Madribon, sérum glucosé : 100 cc, citrate de soude : 2 g.

15-11-61 : Les signes locaux n'ont pas changé. Mais l'état général s'est amélioré. L'appétit est excellent.

Température : 38°3.

Traitement : 1,5 g de Madribon, 100 cc de sérum glucosé, 2 g de citrate de soude.

On pratique un prélèvement d'urine.

16-11-61 : Résultats : pigments biliaires. Température : 39°1. Traitement idem. Nette amélioration.

17-11-61 : Etat général inchangé. Température : 39°1. Traitement : sérum glucosé 100 cc, Madribon 1 g.

18-11-61 : Très nette amélioration. L'animal ne vomit plus et la diarrhée a cessé. La polydypsie persiste. Température : 39°. Même traitement. Le résultat est nettement positif pour cette gastro-entérite.

***

20° *Chien Berger :*

Propriétaire : N..., 19, rue Christiane.

Diagnostic : gastrite aiguë.

On remarque une légère atteinte de l'état général. La bouche de l'animal est pâteuse et la langue saburrale. La région épigastrique présente une légère douleur à la palpation. Constatation de quelques vomissements. L'animal recherche l'eau froide, il est constipé.

Traitement : Nous donnons 2 comprimés le premier jour (0,5 g × 2). Nous avons soumis le chien à une diète hydrique. Après 5 jours de traitement, la constipation a fait place à une diarrhée, puis tout est rentré dans l'ordre. Une fois remis, l'animal fut changé de clinique pour subir une opération chirurgicale.

21° *Chien* 8 *mois présenté le* 15-1-62 :

Propriétaire : B..., 17, rue Peyte.

Diagnostic : entérite aiguë.

Le chien est soumis à des vomissements glaireux.. Présence de diarrhée. Atteinte de l'état général. On remarque l'inappétence, la polydypsie. L'odeur de la bouche est désagréable. L'animal présente une douleur à la pression et à l'auscultation de l'abdomen.

15- 1-62 : La température est de 39°4. Traitement : 3 comprimés : un le matin, un à midi, un le soir.

16- 1-62 : Température : 38°9. Traitement : 2 comprimés. Nous avons conseillé au propriétaire de soumettre l'animal à la diète.

17- 1-62 et jours suivants : 2 comprimés. Après 4 jours d'évolution la diarrhée s'est arrêtée et l'animal s'est remis à manger.

***

22° *Chien 7 ans et demi :*

Propriétaire : D..., 73 rue des Miracles.

Diagnostic : gastro-entérite aiguë.

L'animal refuse de manger. Il est abattu, il présente de la diarrhée depuis quelques jours et cherche beaucoup à boire.

22-11-61 : Température : 39°. On lui donne 3 comprimés par jour. Le propriétaire continua le traitement pendant 6 jours à raison de 2 comprimés par jour.

Après 3 jours la température est revenue normale et l'état général s'est nettement amélioré. Il ne restait plus qu'une certaine adynamie due probablement aux effets de la diarrhée. Nous avons conseillé au propriétaire de faire des injections sous-cutanées de sérum glucosé.

⁂

23° *Chien 9 ans 1/2 :*

Propriétaire : G..., 17, place de l'Estrapade.
Diagnostic : entérite.

21-11-61 : Le chien vomit fréquemment des glaires. Il refuse de manger et cherche à boire. Nous avons noté une légère diarrhée. Température : 38°8. Traitement : 2 comprimés de Madribon.

22-11-61 : Température : 38°5.

23-24-25-26 nov. : 2 comprimés de Madribon par jour. La diarrhée a disparu. L'inappétence a cédé la

place à un appétit capricieux au début, puis normal.

⁂

24° *Chien* 2 *ans* 1/2.

Propriétaire : G..., 52, route de Grenelle.

Diagnostic : gastro-entérite aiguë.

Atteinte marquée de l'état général. L'animal est en hyperthermie. Il est abattu et refuse la nourriture.

Il manifeste des réactions lors de pression et auscultation de la région abdominale. Une diarrhée souille la région périnéale.

17-11-61 : Température : 39°3.

Traitement : 3 comprimés de Madribon.

18-11-61 : Traitement : 38°9. Traitement : 2 comprimés. En plus nous avons conseillé au propriétaire de donner de l'eau de riz à l'animal et de continuer le traitement pendant au moins 4 jours et avec la même posologie (1 g par jour).

Après une semaine d'évolution, l'animal a retrouvé son habitus normal.

III. — Maladies virales et piroplasmose

25° *Chien Berger Allemand* 10-12 *ans :*

Chien déjà traité pour piroplasmose. Présenté en clinique, ce chien présente une anorexie.

Sensibilité hépatique. Prélèvements urinaires : urine foncée : albumine, pigments biliaires.

17- 2-61 : Frottis de sang ne révèle pas la présence de piroplasmes. Température : 39°6.

20- 2-61 : Température : 40°. On lui administra trois comprimés de Madribon 2 fois par jour (matin et soir).

21- 2-61 : Même traitement. Température : 40°.

22- 2-61 : Température stable. Etat général stationnaire. Traitement : 3 comprimés matin et soir.

23- 2-61 : La température a légèrement augmenté : 40° 2/10. L'état du patient ne s'est pas amélioré, le traitement au Madribon est suspendu.

⁂

26° *Chien Setter :*

Propriétaire : B..., place Freyssinet à Foix.
L'animal est présenté pour abattement marqué avec anorexie et fièvre. Un examen du sang ne révèle pas des piroplasmes. Urines : pigments et sels biliaires. Hb et albumine.

3- 5-61 : Température : 38°6.

L'animal mange très peu. On lui donna *per os* 3 comprimés de Madribon matin et soir.

4- 5-61 : Température : 37°8.

L'œil plus vif, l'expression de la physionomie a un peu changé.

5- 5-61 : Température : 38°4.

Même traitement. Le chien est plus en forme. Il est nettement plus gai car moins abattu. Même dose de Madribon.

6- 5-61 : L'animal est parfaitement rétabli. Il saute à notre approche. Le regard très vif. Il est prêt à quitter les hôpitaux.

***

27° *Jeune chien de 27 mois :*

Il traîne sa maladie depuis un mois (8-4-61). Fut présenté par le propriétaire le 6-5-61. Propriétaire : 4, rue du Ponselet, Toulouse. Le diagnostic fut facile : rhino-amygdalite classique avec difficulté de déplacement, conjonctivite, dyspnée respiratoire et bronchite capillaire.

6- 5-61 : Température : 39°3. Traitement Madribon : 3 comprimés matin et soir.

7- 5-61 : Température : 38°9. La température a baissé. Etat général plus grave.

8- 5-61 : Température : 38°9. Etat stationnaire du malade.

10- 5-61 : Température : 38°5. Le patient est plus attentif à notre appel. Il est gêné par sa conjonctivite qui n'a aucune tendance à l'amélioration.

11- 5-61 : Température 38°5 (même traitement).

12- 5-61 : Température 38°7 (même traitement).

13- 5-61 : Température 38°5 (même traitement).

14- 5-61 : Température 38°5 (même traitement).

Etat général très grave. Tous les autres signes sont stationnaires.

15- 5-61 : Température : 38°5, même traitement.

16- 5-61 : Température : 38°5, même traitement.

17- 5-61 : Température 38°5, même traitement.

Respiration très accélérée, très irrégulière. Difficulté respiratoire nette.

18- 5-61 : Température 38°7. Le lendemain l'animal fut trouvé mort à la suite d'un œdème aigu du poumon avec dilatation totale du cœur.

⁂

28° *Chien du même âge et du même propriétaire :*

Diagnostic : Rhinoamygdalite tout à fait à son début. Urine : pigments biliaires, plus indican. Il présente les mêmes symptômes mais moins accusés. On met la nouvelle thérapeutique en œuvre.

8- 5-61 : 3 comprimés matin et soir.

9- 5-61 : Température : 39°5. L'animal semble tenir bon malgré la difficulté respiratoire et la mauvaise vision (conjonctivite).

10- 5-61 : Température : 39°5. Etat stationnaire.

11- 5-61 : Température : 38°5. Une chute thermique qui nous fit espérer une amélioration.

12- 5-61 : L'animal est, à notre grande déception, trouvé mort.
Lésions : congestion et œdème pulmonaire. Hypertrophie du foie. Lésions de néphrite aiguë.

29° *Chienne de 7 mois :*

Propriétaire : J..., 56, avenue de Castres, Toulouse.

Diagnostic : Maladie du jeune âge : inappétence. L'animal est abattu. Toux grasse. Jetage. Respiration très rude.

26-11-61 : Température : 40° 7/10. Trois comprimés de Madribon.

27-11-61 : Température 40°5. Deux comprimés de Madribon. Friction sinapisée.

28-11-61 : Température 40°2. L'état général est stationnaire.

29-11-61 : La température est toujours élevée : 40°7. On fit une association Madribon-antibiotique.

30-11-61 : Température : 38°9. L'animal semble être moins abattu.

3-12-61 : Température : 38°6. L'animal fut hospitalisé et notre pronostic reste réservé.

4-12-61 : L'appétit semble revenir, mais l'état général n'a pas bougé. Deux jours plus tard l'animal est trouvé mort. A l'autopsie la cause de la mort a été imputée à un œdème des poumons.

CONCLUSIONS

C'est dans le but d'enrichir l'arsenal thérapeutique dont dispose notre médecine vétérinaire que nous avons entrepris nos essais, pendant deux années consécutives, sur le Madribon, ce sulfamide retard qui venait alors de faire son apparition.

Une expérience personnelle du nouveau médicament, encore trop limitée peut-être pour nous un jugement définitif, nous a cependant apporté un début de confirmation des faits exposés dans l'abondante littérature, tant européenne qu'américaine, déjà consacrée à la sulfadiméthoxine.

Il nous semble donc que sur la base des faits et observations que nous avons rapportés tout le long de cette thèse, nous puissions valablement considérer la sulfadiméthoxine capable :

— d'assurer une imprégnation sanguine prolongée ainsi qu'une fixation viscérale relativement ubiquiste ;

— que son métabolisme fait surtout intervenir une glycuronoconjugaison fournissant un dérivé plus soluble que le sulfamide intact ;

— qu'il jouit d'une tolérance remarquable mais pas totale ;

— qu'il est un élément de premier plan de notre arsenal antiinfectieux.

En effet, il est apte à maîtriser à lui seul grand nombre d'affections telles que :

pneumopathies aiguës banales,
infections rhino-laryngo-pharyngées,
infections trachéo-bronchiques,
infections intestinales.

— qu'il n'a aucune action sur les ultra-virus. Mais dans ces maladies virales si le diagnostic a été fait précocement, il peut servir de couverture contre les différents germes de sortie ou empêcher les premeirs effets de ces derniers.

Il reste évidemment à en étendre la prescription pour en voir se préciser les indications et fixer plus sûrement les limites que les premiers résultats et la constatation de son inocuité permettent d'espérer lointaines.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire, rapporteur :*

E. DARRASPEN.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire :*

P. PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse :*

ANDRIEU.

Vu : *Le Doyen :*

LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, 20 Novembre 1962

Le Recteur :
Président du Conseil de l'Université :

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

A. Arquine. — Die parenterale anwendung von Madribon in prophylaxe und therapie. *Ther. umsch* (Suisse), 18, n° 1, 13-14 (1961).

A. Bednar, E. Gitsch et R. Neuhold. — Fortschritte der chemotherapie fieberhafer Erkrankungen im Wochenbett. *Wien. klin. Wschr.* 73, n° 1, 14-15 (1961).

Bratton (A.C.), Marshall (E.K.). — A new coupling component for sulfanilamide determination. *J. Biol. Chem.*, 1939, 128, 537.

Bretschneider (H.), Kloftzer (W.). — Process of producing N.-heterocyclically substituted benzene-sulfonic acid. amides. *U.S. Patent* 2.703.800 (Mar. 8, 1955).

Bernard, Griffith, Coulet, Jallut, Belin, Dagneaux, Martinet et Fabre. — « Essai thérapeutique d'un nouveau sulfamide Ro 4-0517 en pneumologie ». *Médecine et Hygiène*, n° 439 bis, p. 462, 11 sep. 1959.

Brandmann (O.), Oyer (C.), Engelberg (R.), Randall (L.O.). — « Blood levels and urinary excretion of a long-acting sulfonamide, Madribon, in man ». *J. Med. Soc. New-Jersey*, 56, p. 24 (1959).

Boger (W.P.). — « A new long-acting antibacterial sulfonamide, 2,4-Dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3 - Diazine : A comparative study ». *Antobiotics* Ann. 1958-59, p. 48-55.

L. Dayer et O. Jeanneret. — « Therapeutische Umschau ». *Clinique universitaire de pédiatrie de Genève.*

De Lorenz (W.F.), Russomanno (R.). — « The prophylactic activity of 2,4-Dimethoxy-6-sulfanilamide 1, 3-diazine (Madribon) ». *Antibiotic Medicine et Clinical Therapy,* 6, n° 2 suppl. 1, p. 14-16 (fév. 1959).

De Lorenzo (W.F.), Schumacher (A.M.). — « Antibacterial Activity of parenterally administered sulfadimethoxine (Madribon) in experimental infections ». *Antibiotic Medicine et Clinical Therapy,* 6, n° 2, suppl. 1, 11-13 (fév. 1959).

Druey (J.), Oesterheld (G.). — *Hervet/Chim. Acta,* 1942, 25, 753-760.

Elia (J.C.). — « Preliminary report on a new antimicrobial agent, Sulfadimethoxine (Madribon), in the treatment of respiratory and chronic ear infections». *Antibiotic Medicine et Clinical Therapy,* 6, n° 2, suppl. 1, p. 61-64, fév. 1959.

Essellier (A.F.), Hunziker (H.), Goldsand (R.). — Klinische Erfahrungen mit Orisul, einem Langwirkenden Sulfonamid. *Schweiz. Med. Wschr.,* 1958, 88, 813-817.

Fust (B.), Boehni (E.). — « Tolerance and antibacterial properties of 2,4-Dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3 Diazine (Madribon) and some other sulfonamides ». *Anti-*

biotic Mericine et Clinical, 6, n° 2, suppl. 1, p. 3-9 (fév. 1959).

FUST (B.), BOEHNI (E.), SCHNITZER (R.P.), RIEDER (J.), STRULLER (T.). — « Experimentelle und klinische Daten Uber Madribon ». *Communication faite au premier Symposium International de Chimiothérapie anti-infectieuse et antimitotique, Genève*, 11-13 sept. 1959.

GRACE (W.J.). — « Madribon in the treatment of pneumonia. A preliminary report ». *Communication faite au Symposium de l'Ac. des Sc. de New-York*, 21-22 mai 1959.

GLENN (J.F.), JOHNSON (J.R.), SEMANS (J.H.). — Sulfadimethoxine (Madribon) in urinary infections. *Preliminary clinical trial. Antib. Med. Clin. Ther.*, 1959, 6, 49-52 (suppl.).

HERSHFIELD (B.M.), STERN (J.J.). — Toxic. reaction to sulfamethoxypyridazine (Kynex). *N.Y. State J. Med.*, 1958, 58, 1508-1510.

IRONSON (H.P.), PATEL (C.). — 2,4-dimethoxy-6-sulfamilamido-1,3 diazine (Madribon) a new long-acting antibacterial agent. *Antib. Med. Clin. Ther.*, 1959, 6, 40-43 (suppl.).

C.P. KATSAMPES et Mc NABB. — Département de pédiatrie de l'université de Rochester, Ecole de Médecine et d'Odontologie, Rochester, New-York, *Antibiot. Med. clin. ther. (U.S.A.)*, 7, 574-78 (1960).

KŒCHLIN (B.A.), KERN (W.), ENGELBERG (R.). — « A comparative study of the metabolism and the urinary

excretion of 2,4-Dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazine (Madribon) ». *Antibiotic Medicine et Clinical Therauy*, 6, n° 2, suppl. 1, p. 22-31 (fév. 1959).

LEFF (W.A.). — A clinical study with sulfadimethoxine in cystitis associated with paraplegia. *Antib. Med. Clin. Ther.* 1959, 6, 44-48 (suppl.).

LENG-*LÉVY* (J.), DAVID-CHAUSSE (J.), GIBAUD (P.), BATTIN. — « Le traitement des pleuropneumopathies aiguës par un sulfamide nouveau à action prolongée : le Ro 4-0517 ». *J. Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 136, n° 6, p. 713-720 (1959).

LITCHFIELD (J.T.). — La sulfaméthoxypyridazine. *Premier Symposium Intern. de Chimiothérapie anti-infectieuse*. Genève (sept. 1959).

MICHAEL (T.D.). — « Clinical trial with a new entimicrobial agent, sulfadimethoxine (Madribon), in common respiratory infections ». *Antibiotic Medicine et Clinical Therapy*, 6, n° 2, suppl. 1, p. 57-60, février 1959.

MOUSTARDIER, DULONG DE ROSNAY. — « Action d'un nouveau sulfamide in vitro que quelques germes pathogènes ». *Communication faite au Congrès International de Pathologie Infectieuse*, Milan, 6-10 mai 1959.

NICHOLS (R.L.), FINLAND (M.). — Absorption and excretion of sulfamethoxy-pyridazine. *J. Lab. Clin. Med.*, 1957, 49, 410-421.

PASARGIKIAN (E.), IBRA (G.), PINNA (G.). — Assorbimento ed eliminazione del sulfafenil pirazolo e della sulfacloropiridazina.. *Osservazioni comparative con la*

sulfametossipiridazina Minerva Med., 1958, 49, 4699-GBQB.

PUECH (A.), PILON (R.), CIURANA (A.J.). — « Un nouveau sulfamide antibactérien, le « Madribon ». Son application au traitement des broncho-pneumopathies principalement chez les gens âgés ». *Gaz. Méd. de Fr.* sous presse.

A. PUECH, R. PILON et A.J. CIURANA. — *Gazette Médicale de France*, n° 19, tome 67 du 10 octobre 1960.

PREZIOSI (P.), LOSCALZO (B.), MARMO (E.), MIELE (E.). — « Excrétion par voie biliaire des nouveaux sulfamidés retard ». *Médecine et Hygiène*, 1959, n° 439 bis, p. 460-462 (11 sept. 1959).

QUATTRIN (N.). — Primi risultati clinici e dati farmacodinamici relativi al Madribon. *Deuxième Congrès Inter. de Pathologie infectieuse*, Milan (6-10 mai 1959).

RANDALL (L.), BAGDON (R.E.), ENGELBERG (R.). — « Toxicologicological and metabolic studies on (2,4-Dimethoxy-6-Sulfonilamido-1,3-Diazine) Madribon ». A paraître dans « *J. Toxicol. Pharmacol.* » (U.S.A.).

RENTCHNICK (P.). — Données cliniques et de laboratoire avec un sulfamide à longue durée d'action. *Deuxième Congrès Inter. de Pathologie infectieuse*. Milan (6-10 mai 1959).

RENTCHNICK (P.). — Nouveaux sulfamidés et sulfamidés retard. « *Schweiz. Med. Wochenschr* », 88, 362-368, 1958.

RENTCHNICK (P.). — Sulfamidothérapie moderne. « *Med. Hyg.* » (Genève), 17, 179-181, 195-196, 1959.

P. RENTCHNIC et J. LAGIER. — *Giornale di Malattie Infettive e Parassitarie.*

RINETTI (M.). — Data clinica e farmaco dinamici sulla sulfadimetossina. *Deuxième Congrès Intern. de Pathologie infectieuse.* Milan (6-10 mai 1959).

ROECKE (R.R.), MAREN (T.A.), MAYER (E.). — Experimental investigations of sulfamethoxy-pyridazine. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 69, 457-472.

J.M. ROBERT et B. DUPORTET. — *Cahiers médicaux lyonnais, octobre* 1960, n 7.

ROSS (S.), PUIG (J.R.), ZAREMBA (E.A.). — « Sulfadimethoxine, a new long-acting sulfonamide. Some clinical and laboratory observations in infants and children ». *Antibiotics Annual.*, 1958-59, p. 56-63.

SAVEL (J.). — « Contribution à l'étude pharmacologique de la sulfadiméthoxine, sulfamide antibactérien à action prolongée ». *Communicatin à la Société Française de Thérapeutique et de Pharmacodynamie.* Paris, 16 mars 1960. Sous presses.

SCHNITZER (R.J.), DELORENZO (W.), GRUNBERG (E.) and RUSSOMANNO (R.). — Chemotherapeutic studies with 2,4-dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazine (Madribon). « *Proc. Soc. Exper. Biol. Med* », 99, 421-424, 1958.

SCHNITZER (R.J.), DE LORENZO (W.F.), GRUNBERG (E.), RUSSOMANNO (R.). — Chemotherapeutic studies with 2,4-dinethoxy-6-sulfanilamino-1-3-diazine. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 1958, 99, 421-424.

SCHWARTZ (M.J.), NORTON (W.S.). — Thrombocytopenia and leukopenia associated with use of sulfamethoxypyridazine. *J. Am. Med. Assoc.* 1958, 167, 457-459.

SEMENITZ (H.). — Ergebnisse der bakteriologischen Prüfung zweier newer sulfonamide. *Zischr. f. Immunitâtforsch.* 1954, 3, 388.

SKINNER (L.E.). — « Some clinical experience with sulfadimethoxine chiefly in respiratory tract infections ». *Communication faite au Symposium de l'Ac. des Sc. de New-York,* 21-22 mai 1959.

TISDALE (W.A.). — Focal hepatitis fever and skin rash following therapy with sulfamethoxy pyridazine, a long-acting sulfonamide. *New. Eng. J. Med.* 1958, 258, 687, 690.

TOWNSEND (E.H.), BORGSTEDT (A.). — « Newer sulfonamides in pediatric practice ». *Communication faite au Symposium de l'Ac. des Sc. de New-York,* 21-22 mai 1959.

TRIPOD (J.). — Le sulfophénylpyrazobe. *Premier Symposium Intern. de Chimiothérapie anti-infectieuse.* Genève (sept. 1959).

W. WITTELS et TIELSCH. — Première clinique dermatologique universitaire, Vienne (Autriche), *Wien med. Wschr.* 110, 963-65 (1960).

YOUNG (J.D.), KISER (W.S.), BEYER (O.C.). — Preliminary trial with a new chemotherapeutic sulfamethoxine (Madribon) in urological disorders. *Antib. Med. Clin. Ther.* 1959, 6, 53-56 (suppl.).

ZANGAGLIA (O.), FERRATA (A.), CAMBIERI (F.). — Sull' assorbimente, l'elimonazione urinaria e sull tissicita clinica della 3 (P. aminobenzol sulfonamido)-2-fenil pirazole, dopo somministrazione di vari dosaggi. *Minerva Med.*, 1958, 48, 4713-4724.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 9

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 11

CHAPITRE PREMIER. — *Métabolisme du Madribon* . . 13

I. — Technique de dosage de la sulfadiméthoxine 13

II. — Etude pharmacologique 16

CHAPITRE II. — *L'activité antibactérienne* 31

A. — Infections bactériennes en général 37

B. — Action du Madribon sur les infections respiratoires 42

C. — Maladies virales et piroplasmose 46

CHAPITRE III. — *Posologie. Voie d'administration. Toxicité.* 49

I. — Posologie 49

II. — Voie d'administration 50

III. — Toxicité 51

Observations 55

Conclusions 79

Bibliographie 83